

Best Available Copy

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication 2000-163398
number :
(43)Date of 16.06.2000
publication of
application :

(51)Int.Cl. G06F 17/00

C12N 15/09

(21)Application 10-334850
number :

(71)Applicant : SONY CORP

(22)Date of 26.11.1998
filing :

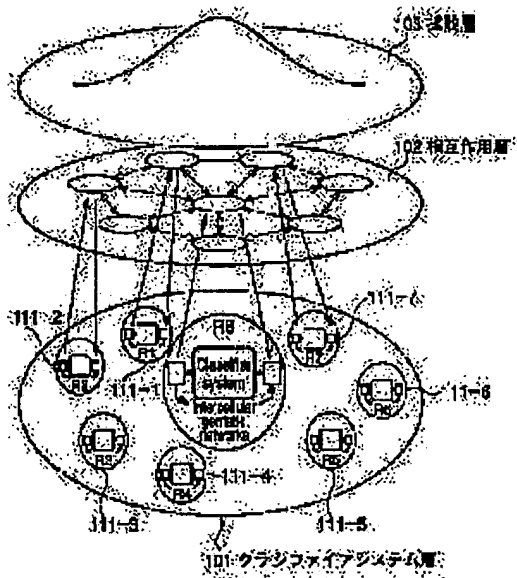
(72)Inventor : KITANO HIROAKI

(54) DEVICE AND METHOD FOR PROCESSING INFORMATION AND PROVISION MEDIUM

(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To simulate the formation of prescribed organ of a living body.

SOLUTION: A classifier system layer 101 is composed of eight classifier systems 111-1 to 111-8 respectively corresponding to eight cells R1-R8 of ommatidium and these systems execute the simulation of specified relation (rule) of genes in the respectively correspondent cells. A mutual operating layer 102 executes the simulation of mutual operation between cells. A diffusion layer 103 executes the simulation of diffusion of protein.



(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号
特開2000-163398
(P2000-163398A)

(43) 公開日 平成12年6月16日 (2000.6.16)

(51) Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	キーワード (参考)
G 0 6 F 17/00		G 0 6 F 15/20	D 4 B 0 2 4
C 1 2 N 15/00		C 1 2 N 15/00	A 5 B 0 4 9

審査請求 未請求 請求項の数4 O L (全 15 頁)

(21) 出願番号 特願平10-334850

(22) 出願日 平成10年11月26日 (1998. 11. 26)

(71) 出願人 000002185

ソニー株式会社

東京都品川区北品川6丁目7番95号

(72) 発明者 北野 宏明

東京都品川区東五反田3丁目14番13号 株式会社ソニーコンピュータサイエンス研究所内

(74) 代理人 100082131

弁理士 稲本 義雄

Fターム (参考) 4B024 AA19 AA20 CA01 CA11 CA12
HA20

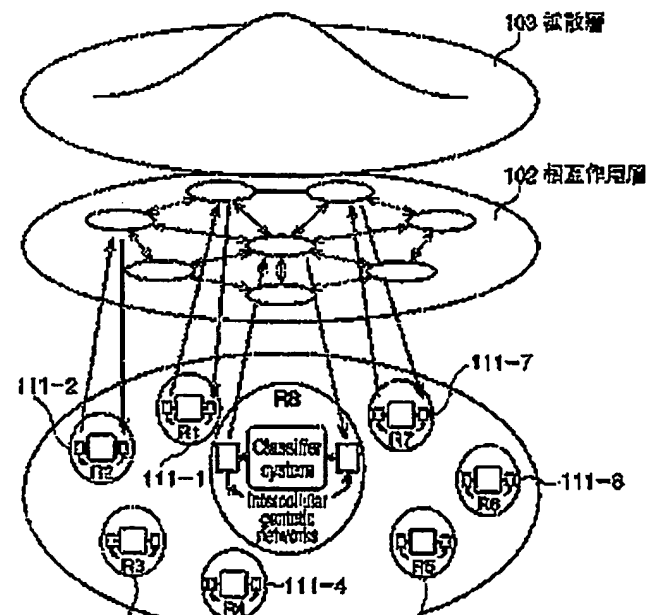
5B049 AA06 EE41

(54) 【発明の名称】 情報処理装置および方法、並びに提供媒体

(57) 【要約】

【課題】 生体の所定の器官の形成のシミュレーションを実現する。

【解決手段】 クラシファイアシステム層101は、個眼の8つの細胞R1乃至R8にそれぞれ対応する8つのクラシファイアシステム111-1乃至111-8により構成されており、これらは、それぞれに対応する細胞内の遺伝子の規定関係 (ルール) のシミュレーションを実行する。相互作用層102は、細胞間の相互作用のシミュレーションを実行する。拡散層103は、蛋白質の拡散のシミュレーションを実行する。



【特許請求の範囲】

【請求項1】 所定のルールに従って細胞内におけるファクタ間の反応のシミュレーションを実行する第1の実行手段と、

隣接する細胞間の反応のシミュレーションを実行する第2の実行手段と、

前記ファクタの拡散のシミュレーションを実行する第3の実行手段とを備えることを特徴とする情報処理装置。

【請求項2】 実際の実験により得られたサンプルパターンにおけるファクタの濃度とシミュレーションにおけるファクタの濃度の最小2乗誤差を算出する算出手段と、

前記算出手段により算出された前記最小2乗誤差を、所定の時刻 t における前記最小2乗誤差と、時刻 $t-1$ における最小2乗誤差とを比較する比較手段と、

前記比較手段による比較結果に対応して、前記ルールを更新する更新手段とをさらに備えることを特徴とする請求項1に記載の情報処理装置。

【請求項3】 シミュレーション処理を実行する情報処理装置の情報処理方法において、

所定のルールに従って細胞内におけるファクタ間の反応のシミュレーションを実行する第1の実行ステップと、隣接する細胞間の反応のシミュレーションを実行する第2の実行ステップと、

前記ファクタの拡散のシミュレーションを実行する第3の実行ステップとを含むことを特徴とする情報処理方法。

【請求項4】 所定のルールに従って細胞内におけるファクタ間の反応のシミュレーションを実行する第1の実行ステップと、

隣接する細胞間の反応のシミュレーションを実行する第2の実行ステップと、

前記ファクタの拡散のシミュレーションを実行する第3の実行ステップとを含む処理を情報処理装置に実行させるコンピュータが読み取り可能なプログラムを提供することを特徴とする提供媒体。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、情報処理装置および方法、並びに提供媒体に関し、特に、生体における所定のパターン形成のシミュレーションを実現するようにした、情報処理装置および方法、並びに提供媒体に関する。

【0002】

【従来の技術】発生生物学は、生体（生物）における発

【発明が解決しようとする課題】生体の発生における：要な現象は、遺伝学的に分析されるが、遺伝子の発現：その基礎となるネットワークは複雑であり、この複雑：が、生体の所定の器官の形成の直感的な理解を妨げて：る。

【0004】本発明はこのような状況に鑑みてなされ、ものであり、生体の所定の器官の形成のシミュレーションを実現できるようにし、もって、生体の所定の器官：形成の直感的な理解を可能にするものである。

【0005】

【課題を解決するための手段】請求項1に記載の情報：理装置は、所定のルールに従って細胞内におけるファ：クタ間の反応のシミュレーションを実行する第1の実行：手段と、隣接する細胞間の反応のシミュレーションを実：する第2の実行手段と、ファクタの拡散のシミュレー：ョンを実行する第3の実行手段とを備えることを特徴：する。

【0006】請求項3に記載の情報処理方法は、所定：ルールに従って細胞内におけるファクタ間の反応のシ：ミュレーションを実行する第1の実行ステップと、隣接：る細胞間の反応のシミュレーションを実行する第2の：行ステップと、ファクタの拡散のシミュレーションを：行する第3の実行ステップとを含むことを特徴とする。

【0007】請求項4に記載の提供媒体は、所定のル：ルに従って細胞内におけるファクタ間の反応のシミュ：ーションを実行する第1の実行ステップと、隣接する：細胞間の反応のシミュレーションを実行する第2の実行：ステップと、ファクタの拡散のシミュレーションを実行：る第3の実行ステップとを含む処理を情報処理装置に：行させるコンピュータが読み取り可能なプログラムを：供することを特徴とする。

【0008】請求項1に記載の情報処理装置、請求項：に記載の情報処理方法、および請求項4に記載の提供：媒体においては、細胞内における反応のシミュレーシ：ョン、細胞間における反応のシミュレーション、および：散のシミュレーションが実行される。

【0009】

【発明の実施の形態】以下に本発明の実施の形態を説：明するが、特許請求の範囲に記載の発明の各手段と以下：実施の形態との対応関係を明らかにするために、各手：の後の括弧内に、対応する実施の形態（但し一例）を：加して本発明の特徴を記述すると、次のようになる。：し勿論この記載は、各手段を記載したものに限定する：とを意味するものではない。

【0010】請求項1に記載の情報処理装置は、所定

の拡散のシミュレーションを実行する第3の実行手段（例えば、図21の拡散層103）とを備えることを特徴とする。

【0011】請求項2に記載の情報処理装置は、実際の実験により得られたサンプルパターンにおけるファクタの濃度とシミュレーションにおけるファクタの濃度の最小2乗誤差を算出する算出手段（例えば、図24のステップS21）と、算出手段により算出された最小2乗誤差を、所定の時刻 t における最小2乗誤差と、時刻 $t-1$ における最小2乗誤差とを比較する比較手段（例えば、図24のステップS22）と、比較手段による比較結果に対応して、ルールを更新する更新手段（例えば、図24のステップS23）とをさらに備えることを特徴とする。

【0012】図1は、本発明を適用した情報処理装置の構成例を示すブロック図である。情報処理装置1において、内部バス10は、例えばPCI（Peripheral Component Interconnect）またはローカルバス等により構成され、CPU11、ROM12、RAM13、およびインタフェース14を相互に接続している。各部は、この内部バス10を介してデータの授受を行う。CPU11は、ROM12に記憶されているプログラムに従ってシミュレーションを実行する。RAM13には、CPU11が各種の処理を実行する上において必要なデータやプログラム等が適宜記憶される。インタフェース14には、キーボード15とマウス16が接続されており、ユーザは、これらを用いてパラメータ等の設定を行うことができる。インタフェース14は、キーボード15またはマウス16より出力された操作信号をCPU11に出力する。また、インタフェース14には、モニタ17とハードディスク18が接続されている。モニタ17は、CPU11に制御され、所定の画像を表示する。CPU11は、ハードディスク18に対して、インタフェース14を介してデータまたはプログラム等の記録または読み出しを行うことができる。

【0013】発生生物学においては、実験材料として、ショウジョウバエ（*Drosophila*）が多く用いられる。ショウジョウバエがこの分野で多く用いられるのには、いくつかの理由がある。その中の1つとして、ショウジョウバエは、他の生物に比べてより早く成体に成長するので、実験をより頻繁なサイクルで行うことができることがある。従って、本発明の実施の形態においても、このショウジョウバエをシミュレーションのモデルとして用いるものとする。具体的には、ショウジョウバエの個眼の形成と肢（足）の形成が対象とされる。

【0014】まず、以下において、ショウジョウバエの

し、第2齢幼生（2nd instar）になるために最初の脱皮を行う。続いて、第2齢幼生から第3齢幼生（3rd instar）になるために2回目の脱皮を行い、第3回目の脱皮を行うことにより、サナギ（pupa）となる。そして、サナギから成虫になるとき、最後の脱皮を行う。それまでの脱皮において、古い表皮細胞が新しい表皮から離れ、それらの隙間に脱皮液が分泌され、流れていく。そして、この脱皮液に含まれる酵素の働きにより、古い表皮細胞が破壊される。

10 【0016】ショウジョウバエの外皮として、表皮（epidermis）と、その内側に形成されている表皮（キューティクル）（cuticle）がある。ショウジョウバエの胚形成において、成虫のepidermisとなる先駆物質（precursor）は、胚の対応する物質から誘導されて離れていく。この成虫の所定の部位となる物をImaginal Disc（成虫盤）と称する。幼生から成虫への変態において、Imaginal Discおよびabdominal histoblast（腹部組織原細胞群）は、著しい変容の過程を経る。このImaginal Discは、頭部、胸部、および外生殖器の外皮構造などを形成する。Imaginal Discは、胚のepidermisが陥入して前部と後部の仕切となる部分に現れ、幼生の発達の間細胞分裂を行うことにより順次大きくなる。例えば、付属肢の伸長や、胸部のepidermisの形成などのImaginal Discの形態形成は、サナギの腹で行われる。

20 【0017】ショウジョウバエには、10種類の主なImaginal Discが存在する。図3は、幼生におけるImaginal Discの配置と、それぞれに対応する成虫の部位を示している。これらのディスクは、完全な成虫（腹部を除く）と、生殖構造を形成するgenital disc（生殖盤）を再現する。但し、腹部のepidermisは、幼生の消化器官に対応する領域に存在する組織原細胞（histoblast）と称する成虫細胞群により形成される。幼生の体内に存在する他の組織原細胞の群は、成虫の体内器官を形成する。

30 【0018】Imaginal Discは、新たに孵化した幼生のepidermisの局所的な厚みとして確認することができる。ショウジョウバエの新たに孵化した、眼（複眼）、アンテナ、羽、平均楯、足、および生殖器の各盤には、それぞれ70、38、20、36乃至45、および64の細胞が含まれている。Imaginal Discは、一定の時間で急速に分裂を行う。細胞が増殖するにつれ、これらは、小さな渦状のものに形を変えつつ、管状の上皮を構成していく。Imaginal Discのうち、最も大きいものはwing disc（羽盤）であり、leg disc（肢盤）やhalter（平衡

構築を抑制する働きをするが、体節のうちの胸部に対応する部分のみ、足の形成が可能とされる。

【0020】図4は、ショウジョウバエの胚（後期）におけるwing disc, leg disc, およびhalter discの配置を示している。この例においては、胸部の体節となる部分に、それぞれのImaginal Discが配置されている。なお、T1, T2, およびT3は、ショウジョウバエの6肢のうちの左側の3肢に対応するleg discを示している。同図においては、胚の左側面を示しているが、右側面にも、wing disc, leg disc, およびhalter discが対称的に配置されているものとする。

【0021】このように、ショウジョウバエの付属器官は、Imaginal Discより発達する。Imaginal Discは、前部と後部により構成されているが、前部の細胞と後部の細胞は、それぞれ個別に構成されている。Imaginal Discの前部細胞は、homeodomainの蛋白質をエンコードするとともに、他の細胞への信号分子（signaling molecule）としてのhedgehogを分泌するように規定しているengrailedを、継続的に発現させる。

【0022】図5は、leg discの詳細な構成を示している。同図の左側に示されているleg discは、ほぼ円形の被覆組織であり、幼生から成虫への変態においては、図の右側に示すような足へと変態していく。leg discの中心部は、足の末端（Distal）となる部分である。また、輪郭部分は足の基礎となる。このように、足の末端となる部分を中心とする円形状のleg discが順次伸長していくことにより足が形成される。図6は、その様子を示している。

【0023】Imaginal Discの伸長は、discの被覆組織内で生じる細胞の形状変化が主な原因であると言われていいる。初期の第3齢幼生におけるleg discの細胞は強く圧縮されている。この圧縮状態は、数度の細胞分裂の間まで持続される。そして、その組織が伸長され始めると、その圧縮状態が無くなり、細胞は丸くなった状態から解放され、外観が開始される。

【0024】ショウジョウバエのleg discでは、多量の遺伝子が発現する。図7は、これらの遺伝子のテーブルを示している。この例においては、各遺伝子（Gene）に対して、その略称（Symbol）と、それが存在する場所（Cellular location）がそれぞれ対応付けられている。これらの細胞は、主に、細胞内において遺伝子の転写の要因となる遺伝子（Transcription factors）、細胞と細胞の間における信号の伝達に関わる遺伝子（Ligands）、およびその他の遺伝子（Other）の3つに大別することができる。なお、Cellular locationにおいて、n

パターンの例を示している。なお同図の下に示すように、leg discでは、前部（anterior）-後部（Posterior）軸と腹部（ventral）-背部（dorsal）軸が定められている。この例において、engrailedと称する遺伝子とubiquitous Interruptusと称する遺伝子は、それぞれ初期胚のleg discの後部（図8（a））と前部（図8（b））に発現する。幼生が成長するとともに、hedgehogと称する遺伝子が、図8（c）に示すように、leg discの後部に発現し、hedgehogの蛋白質は、前部の細胞と反応し合う。decapentaplegicと称する遺伝子は、図8（d）に示すように、leg discの背部の領域に現れ、winglessと称する遺伝子は、図8（h）に示すようにleg discの領域に現れる。成長した胚のleg discの中心部に現れるDistal-lessと称する遺伝子（図8（f））は、細胞分裂に伴い減少し、その代わりに、図8（g）に示すように、leg discの輪郭の領域に、escargotと称する遺伝子が発現する。そして、Distal-lessとescargotに挟まれる領域でdachshundと称する遺伝子が発現する（図8（e））。

【0026】cubitus Interruptusは、Imaginal Discの前部で発現することができるが、後部ではengrailedの発現により抑制される。結果的に、Imaginal Discは、前部と後部の2つの領域に分割されることになる。engrailedの活性化は、前部細胞と後部細胞の特定の結合関係の成立と同時に生じる。これは、前部と後部の細胞の混合を防ぐようになされている。cubitus Interruptusは、遺伝子の転写の要素となる「G1族」に属している遺伝子であるZn-fingerの蛋白質を規定している。

【0027】第3齢幼生でのleg discにおいて、winglessは、decapentaplegicがleg discの前部と後部の境界に隣接した場所にストライプ状に現れるとき、腹部の1部寄りに、くさび型に発現する。また、decapentaplegicは、腹部の領域において、winglessにより発現が弱められる。winglessとdecapentaplegicは、ある特定の領域において、相互に作用する。例えば、winglessの信号は、leg discにおいて、decapentaplegicの発現を抑制し、decapentaplegicの信号は、winglessの発現を抑制する。これにより、leg discが、背部と腹部の領域に分割され、キラル付属部（chiral appendage）を発生させるのに必要な腹部-背部軸を作り出すことができる。

【0028】2つの基準（criteria）は、ショウジョウバエの羽の発育において、濃度依存形態素形成物質としてwinglessとdecapentaplegicを定義するために用いられている。これらは、直接的に、かつ、長距離範囲で、ターゲットとなる遺伝子に作用し、その発現を規定し

の前部-後部軸に沿って、それぞれの細胞により異なる発育結果を示すために、両作用上のレベルの上の状態でwingslessとdecapentaplegicは同時に作用することになる。

【0030】図9は、leg discの背部-腹部軸および後部-背部軸におけるwingslessとdecapentaplegicの役割を示す図である。同図において、wingslessとdecapentaplegicの発現は、それぞれ、黒色の部分と薄い灰色の部分である。図9(a)に示すように、wingslessとdecapentaplegicのポジティブな反応(正反応)に依存しているDistal-lessの発現は、これらが重複する領域(leg discの中心部分)で生じる。これらの領域は、leg discが小さいときの第2齢幼生において現れる。図9(b)は、Distal-lessと同一のThreshold値でwingslessのみに活性化される仮定的な遺伝子の発現パターンを示している(薄い灰色の部分)。これは、前部と後部の両方に発現している。図9(c)は、wingslessに活性化され、decapentaplegicに抑制される、Hstone15と称する遺伝子の発現の様子を示している(薄い灰色の部分)。

【0031】現実のショウジョウバエのleg discは、最初、約20個の細胞を有しており、これらの細胞は順次分裂していき、やがて、一万個以上となる。本シミュレーションにおいては、leg discを以下のように定義する。

(1) 現実のショウジョウバエの第3齢幼生におけるleg discは、約1万個の細胞を有しているが、この数を1261個に固定する。

(2) 実際のleg discの細胞は分裂するが、本シミュレーションにおいては、その概念を除外する。

【0032】また、本シミュレーションにおいては(後述のショウジョウバエの眼の形成の場合も含む)、図10に示すように、細胞の形状を六角形とし、その厚みを考慮しないものとする。これにより、1つの細胞は、同*

*一平面上で合計6つの細胞に隣接することになる。

【0033】さらに、同一の細胞核からは、異なる種の遺伝子が発現するが、この遺伝子の発現の規定は、以下の4段階で表すことができる。

(1) 細胞核のどの遺伝子がRNA(Ribonucleic Acid)に転写されるか

(2) 細胞核の遺伝子より転写されたRNAのうちどのRNAが、mRNA(messenger RNA)として、細胞質に送るか

10 (3) 細胞質のmRNAのうちどのmRNAが蛋白質へと翻訳されるか

(4) どの蛋白質が細胞内に残り、または作用する

【0034】遺伝子の転写(Transcription)は、転写要因となる蛋白質の濃度に大きく関わっている。また、各々の蛋白質は、遺伝子の転写の制御領域であるプロモーター(promoter)に対する結合力(affinity)をそれぞれ有している。より強い結合力を有する蛋白質は、遺伝子のpromoterにより容易に結びつくことができる。逆に、その結合力が弱い場合、その蛋白質は、遺伝子のpromoterに結びつき難くなる。そして、所定の蛋白質が所定の遺伝子のpromoterに結びつくことにより、その遺伝子の発現が活性化または抑制される。

【0035】ここで、遺伝子の発現を促す(活性化する)働きをする蛋白質をアクティベータ(activator)、遺伝子の発現を抑制する働きをする蛋白質をリプレッサ(repressor)(またはインヒビタ(inhibitor))と称する。いま、図11に示すように、所定の遺伝子X(geneX)に対して、蛋白質a(protein a): activatorであり、蛋白質b(protein b)がrepressorであるものとする、蛋白質aが遺伝子Xのpromoterに結合する確率P(a)は、以下の式で表すことができる。

【数1】

$$P(a) = S \left(\frac{\text{affinity}_a \times U^a}{\text{affinity}_a \times U^a + \text{affinity}_b \times U^b} \right) \dots (1)$$

【0036】式(1)において、 U^a と U^b は、それぞれ、promoterに最も近接した場所における蛋白質aと蛋白質bの濃度を示し、 affinity_a および affinity_b は、それぞれ、蛋白質aおよび蛋白質bの結合力を示している。

【0037】また、遺伝子Xの発現は、その遺伝子の発現を促す蛋白質であるactivatorの結合率P(activator)が(図11の場合、蛋白質aの結合率P(a)が)、特定の閾値(Threshold_{geneX})以上となったとき

状態である場合において、その不活性状態の蛋白質が、酸化により活性化される。これにより、活性化された蛋白質は、細胞核の一連のDNAに結合することができる。

40 【0039】mRNAの翻訳(Translation)は重要であり、生体発生における遺伝子発現を規定するメカニズムとして広く用いられている。翻訳は、所定の時刻における所定のmRNA(exsting mRNA)の活性化や、mRNAが壊れたときの比の規定などに用いることができる。本シミュレーションにおいては、mRNAは、自動的に翻訳され

を行うプログラムであり、第2のプログラム（以下、視覚化システムと称する）は、第1のプログラムにより計算された結果を視覚化（モニタ17に表示）するためのものである。これらは、それぞれ個別に構成されており、CPU11により実行される。

【0041】図12は、計算システムの機能的な構成例を示す機能ブロック図である。計算システムは、各細胞内におけるFactor（蛋白質）間の反応を計算するクラシファイアシステム層（Classifier System Layer）101、隣接する細胞間の相互作用の計算を行う相互作用層（Interaction Layer）102、および、蛋白質の拡散を計算する拡散層103により構成されている。クラシファイアシステム層101は、個々の細胞に対応するクラシファイアシステムにより構成されており、それぞれのクラシファイアシステムが独立かつ同時に動作するようになっている。各々のクラシファイアシステムには、それぞれが有している蛋白質のリストが割り当てられている。

【0042】クラシファイアシステム層101は、細胞内におけるFactorの反応（即ち、転写および翻訳）を計算し、これにより生成された蛋白質をリストに登録する。拡散層103は、クラシファイアシステム層101の各クラシファイアシステムに割り当てられている蛋白質のリストの最上位に記述されている蛋白質のデータを読み出し、読み出した蛋白質のデータが分泌する属性のものである場合、その拡散量を計算する。

【0043】細胞より分泌される蛋白質は、長距離に渡って他の細胞の蛋白質と反応する信号分子である。拡散層103は、細胞より分泌される蛋白質の拡散を以下の式を用いて計算する。

【数2】

$$U_{current} = \sum_{adjacent} DX(U_{adjacent} - U_{current}) \quad \dots(3)$$

【0044】式（3）において、 $U_{current}$ と $U_{adjacent}$ は、それぞれ、それを分泌する細胞の蛋白質の濃度値と、隣接細胞の蛋白質の濃度値を示している。Dは、拡散係数を示している。

【0045】相互作用層102は、隣接する細胞間の反応を計算する。計算システムにおける反応および拡散の計算は、各クラシファイアシステム（各細胞）のリストに登録されている最後の蛋白質まで続けて行われる。

【0046】なお、本シミュレーションにおいては、生成された蛋白質の量の10%が、単位時間当たりに、強制的に減衰されていくようになっている。これを考慮すると、生成された蛋白質の単位時間の濃度変化は、次

することができる。

【0048】図13は、各遺伝子の相互関係を示すテプルを示している。この図において、縦に示されている5つの遺伝子の蛋白質が、横に示されている7つの遺伝子の発現に対してどのような働きをするかが示されている。この例において、+の表記は、対象となる遺伝子の発現を活性化することを示し、-の表記は、対象となる遺伝子の発現を抑制することを示している。例えば、*ingless* (*wg*) は、*Distal-less* (*dll*) と *Histone15* (*h15*) に対しては activator として働くが、*decapentaplegic* (*dpp*) に対しては、repressor として働くことが示れている。

【0049】クラシファイアシステム層101は、遺伝子の転写および翻訳の過程を通して得られる蛋白質の量の総計を計算する。このときの計算には、上述した（1）、（2）が用いられる。

【0050】視覚化システムは、シミュレーションの経過および結果をモニタ17に表示させる。濃度分布は、どの蛋白質がどの位置に発現するのかを視覚的に判断することができるようにするため、各々の遺伝子の蛋白質に対して、異なる色を割り当てている。図14は、*leg disc*の各遺伝子に対する色の割り当ての一例を示している。この例においては、各遺伝子の蛋白質に対して、緑（green）、青（blue）、赤（red）、または黄（yellow）の4つの色のうちのいずれかが割り当てられている。この *leg disc* は、様々な視点から観察することができる。

【0051】以上のように、ショウジョウバエの *leg disc* 内の遺伝子の発現パターンを観察することができる。

【0052】次に、本発明の第2の実施の形態として、ショウジョウバエの複眼のパターン形成のシミュレーションについて説明する。

【0053】ショウジョウバエの網膜は、それぞれが1つの光受容器ニューロンを含む数百個の「個眼」より構成されている。各々の個眼は、光を感受する働きをする *rhabdomere* と称する棒状体を有する8つの光受容細胞（R1、R2、R3、R4、R5、R6、R7、R8）をそれぞれ備えている。ほとんどの個眼細胞の発達は、隣接した細胞間の誘導的な反応に基づいている。

【0054】ショウジョウバエの複眼は、*eye-antennal disc* が発達することにより形成される。*eye-antennal disc* 自体は、ショウジョウバエの初期の胚盤葉における眼の原基となる約20個の細胞より生じる。*eye-antennal disc* は、発育の第12段階で、上皮組織の平らな層を作り出す陥入により形成される。そして、第3齢幼

極くように前進していく。このMorphogenetic Furrowの部分で、各々の光受容細胞が他の細胞との反応により発達するようになされている。即ち、図に示されるように、eye-antennal discにおいて、Morphogenetic Furrowが通過すると、その後ろに個眼が形成される。

【0056】図16は、個眼における光受容細胞の分化の様子を示している。同図に示されるように、R2:R5, R3:R4, およびR1:R6の3組の細胞の対が順次分化されていく。これに伴い、R7とその周囲の4つの錐体型の細胞が分化される。そして、サナギ化の後、色素細胞が形成され、超過した細胞は自殺細胞(apoptosis)により排除される。

【0057】細胞R8の光受容ニューロンは、神経上皮(neuroepithelium)において最初の分化細胞型であるため、他の細胞とは違ったメカニズムにより生じることになる。いくつかの異なる種類の遺伝子の突然変異が、1つの個眼の中で、多数の細胞R8の候補となる細胞を増加させ、そのうち、より大きい集団から細胞R8が出現する。図17はこのときの様子を示している。これにより、それぞれの個眼におけるただ1つの細胞R8が形成される。

【0058】このように、最初は互いに等しい細胞の集団において、図18に示すように、隣接する細胞の抑制により、周囲を囲む細胞の中から特定の細胞または細胞群が選定される。この図においては、濃いグレーで塗られたものが、選定された細胞を示している。

【0059】ショウジョウバエの足の形成の場合と同様に、複眼の形成においても、非常に多くの遺伝子の発現が伴う。図19は、ショウジョウバエの眼の発達に関わる遺伝子の相互関係を示している。この図において、所定の2つの遺伝子をAおよびBとすると、A→Bの表記は、遺伝子Aの蛋白質が遺伝子Bの転写を活性化することとし、一方、A×Bの表記は、遺伝子Aの蛋白質が遺伝子Bの転写を抑制することを示している。図20は、個眼形成に関わる遺伝子のリストと、それぞれに対応する位置のテーブルを示している。本実施の形態においては、これらの遺伝子に関するデータがインプリメントされている。

*

CS1: A 0.5, B 0.5 → CA . . . (5)

【0064】なお、(5)式におけるCS1は、ルールを識別するための規則識別子である。本シミュレーションにおいては、遺伝子の発現が一定量の蛋白質を生成するように定められており、拡散、減衰、または細胞間の反応など、他の細胞への影響が存在する。

【0065】環境(相互作用層102または拡散層10

*【0060】図21は、ショウジョウバエの複眼形成シミュレーションを実行する場合における計算システムの構成例を示しており、図12と対応する部分には同一の符号を付してあり、その説明は適宜省略する。本シミュレーションにおいては、1つの個眼の形成に注目するため、ここで扱われる細胞は、R1乃至R8の合計8つの細胞となる。なお、勿論、これ以外の任意の個数の細胞を扱うことも可能である。

【0061】この例において、クラシファイアシステム層101は、個眼の8つの細胞R1乃至R8にそれぞれ対応する8つのクラシファイアシステム111-1乃至111-8により構成されており、これらは、それぞれに対応する細胞内の遺伝子の規定関係(以下、ルール称する)のシミュレーションを実行する(なお、これのクラシファイアシステムは同時に動作する)。クラシファイアシステム層101においては、相互作用層12における隣接細胞間の反応、または、拡散層103における蛋白質の拡散による反応が、環境からのメッセージとして、各クラシファイアシステムのルールに反映される。

【0062】図22は、各クラシファイアシステムの構成例を示している。この例において、クラシファイアシステムは、条件示す条件部と、条件部により規定された作用部とにより構成されている。条件部は、ファクタ(具体的には蛋白質)を識別するためのファクタID(Factor ID)とその濃度閾値(Threshold)により構成されている。ファクタIDは、所定の遺伝子が転写することにより生成された特定の蛋白質を識別するため識別子であり、濃度閾値は、その蛋白質の濃度の閾値である。そして、この2つの条件に基づいて、作用部に:されているFactor3が発現するかが規定される。

【0063】図23は、クラシファイアシステムのルールの例を示したものである。この例においては、遺伝子Aと遺伝子Bよりそれぞれ生成されたFactorAとFactorBの濃度が、閾値0.5以上であるとき、遺伝子Cの転写が活性化されることを示している。このルールは、:のようにして表すことができる。

たすクラシファイアシステムは競合関係にあり、その中で競合に勝利したものが、メッセージリストにメッセージを記述する。エフェクタ(蛋白質)に割り当てられ、全てのメッセージが実行される(メッセージにより設定されたルールで、遺伝子転写、翻訳、および蛋白質の拡散が実行される)。以前のサイクルからのメッセージ

ド (ligand) と受信側細胞のレセプタ (receptor) が関わっている。相互作用層 102 では、リガンドとレセプタの量と位置がそれぞれ計算されるとともに、これらに対応して、細胞間の情報伝達の強度が計算される。細胞間の情報伝達は、図 19 で示した遺伝子の相互関係の下流 (同図における下側の遺伝子間の規定) に影響を与える蛋白質の濃度値である。相互作用層 102 は、細胞間の相互作用を示す値をクラシファイアシステム層 101 のメッセージリストにメッセージとして配置する。

【0067】ところで、細胞間の相互作用を正しくシミュレートするためには、細胞の形状と、トポロジーを正確にシミュレートすることが必要である。実際のショウジョウバエの個体の細胞のトポロジーは厳密に定められているが、細胞の形状は同一ではない。また、その形態形成 (複眼形成) の過程の間に、細胞分裂が生じ、細胞の形状が変化してしまう。そのため、本シミュレーションにおいては、細胞の形状とトポロジーをシミュレートするために Voronoi 図を用いるものとする。

【0068】拡散層 103 は、パラクリンな信号分子としての蛋白質の拡散のシミュレーションを実行する。式 20

$$Diff_t = \sum_{j \in \text{neighbors}} (C(i,t)_{\text{sample}} - C(i,t)_{\text{simulation}})^2 \quad \dots (7)$$

【0070】ステップ S22 に進み、時刻 t における誤差 ($Diff_t$) と、時刻 $t-1$ における誤差 ($Diff_{t-1}$) が比較される。ステップ S23 において、時刻 t における誤差が、時刻 $t-1$ における誤差よりも大きいかが判定され、時刻 $t-1$ における誤差の方が、時刻 t における誤差よりも大きい ($Diff_{t-1} \geq Diff_t$) と判定された場合、処理が終了される。一方、ステップ S23 において、($Diff_{t-1} < Diff_t$) であると判定された場合、現行のルールの強度が更新される。

【0071】このようにして、各時間毎に、適切なルールとなるようにクラシファイアシステムが精強されるようになされている。

【0072】本シミュレーションは、以下の条件で動作する。

(1) 初期のルールを設定し、その強度の初期値を 100 とする。

(2) ルールに従って、150 ステップ (時刻) まで実行する。

(3) それぞれのステップにおいて、各ファクタの閾値を強化するために、図 24 において説明した処理を実行する。

【0073】図 25 は、以上のシミュレーションの結果の画像の表示例を示している。この例において、図 25

* ここでは、拡散の式として、以下の式が用いられる。なお、式 (6) において、 U_i は、蛋白質 i の濃度を示し、 D_i は、蛋白質 i の拡散係数を示している。

【数 3】

$$\frac{\partial U_i}{\partial t} = D_i \frac{\partial^2 U_i}{\partial x^2} \quad \dots (6)$$

【0069】本シミュレーションでは、個々の遺伝子発現パターンを、実際のデータ (サンプルデータ) に盾無く再現するため、図 24 のフローチャートによって各遺伝子の閾値 (ルール) が設定される。まず、ステップ S21 において、以下の式に従って、時刻 t のわりにおけるサンプルパターンの濃度と、シミュレーションパターンの濃度との間の最小 2 乗誤差が、各遺伝子に計算される。なお、式 (7) において、 $C(i, t)_{\text{sample}}$ は、サンプルパターンの時刻 t における遺伝子 i の蛋白質の濃度を示し、 $C(i, t)_{\text{simulation}}$ は、シミュレーションの時刻 t における遺伝子 i の蛋白質の濃度を示している。

【数 4】

る。どちらも、シミュレーションを 10 回実行したものの平均の結果を示している。細胞 R8 と細胞 R2 のルールの強度変化は、それぞれ図 28 と図 29 に示されている。どちらも、ルール 1 乃至 40 の各ステップ毎の強度を示しており、図 19 に示した各遺伝子の規定関係が示されている。

【0075】図 27 に示されるように、細胞 R8 と細胞 R2 では、シミュレーションの開始直後に、rough の蛋白質が生じていることがわかる。ところが現実の生物のデータでは、細胞 R8 に rough は発現せず、細胞 R2 に少し時間をおいてから発現する。これらの違いは、シミュレーションにおいて、部分的に atonal と rough の間の相互作用を示すルールを用いたためである。この rough に対するルールは、始めに、以下のように定義されている。if (atonal is expressed) then activate (rough)

【0076】即ち、atonal の蛋白質は、rough の発現を活性化するように定義されている。このルールでは、atonal と同一の細胞内に存在する rough の活性、または、隣接する細胞内の rough の活性の両方が考慮されている。本シミュレーションにおいては、このルールが用いられているため、細胞 R8 と細胞 R2 の両方に rough が発現するのである。

隣接する細胞内のroughのみを活性化するということが考えられる。

【0078】これを考慮した場合のシミュレーションの結果として、細胞R 8と細胞R 2におけるatonalの発現の様子を図31に、roughの発現の様子を図32に示す。この場合、現実のデータと同様に、細胞R 8には、roughが発現しなかった。

【0079】なお、以上においては、ショウジョウバエの初期発生を対象としたが、他の生物に対しても適用することが可能である。

【0080】また、以上の各処理を情報処理装置に実行させるコンピュータプログラムをユーザに提供する提供媒体としては、磁気ディスク、CD-ROM、固体メモリなどの記録媒体の他、ネットワーク、衛星などの通信媒体を利用することができる。

【0081】

【発明の効果】以上のように、請求項1に記載の情報処理装置、請求項3に記載の情報処理方法、および請求項4に記載の提供媒体によれば、細胞内の反応のシミュレーション、細胞間の反応のシミュレーション、および拡散のシミュレーションを実行するようにしたので、生体の器官の形成の直感的な理解を容易にすることができる。

【図面の簡単な説明】

【図1】本発明を適用した情報処理装置の構成例を示すブロック図である。

【図2】ショウジョウバエの受精から成虫までの過程を説明する図である。

【図3】幼生のImaginal Discと成虫の各部の対応を説明する図である。

【図4】幼性のImaginal Discの配置を示す図である。

【図5】leg discと成虫の足の対応を説明する図である。

【図6】leg discの伸長の過程を示す図である。

【図7】leg discに発現する遺伝子の種類を示すテーブルである。

【図8】leg discにおける遺伝子の発現領域を示す図である。

【図9】leg discにおけるwinglessとdecapentaplegicの規定を説明する図である。

【図10】本シミュレーションで用いられる細胞の形状を説明する図である。

【図11】遺伝子の転写を説明する図である。

【図12】計算システムの構成例を示す図である。

【図13】遺伝子の相互関係を示すテーブルを示す図である。

【図14】leg discの各遺伝子に対する色の割り当てを説明する図である。

【図15】Eye Imaginal DiscにおけるMorphogenetic urrowを説明する図である。

【図16】個眼における光受容細胞の分化の様子を示す図である。

【図17】細胞R 8の選出を説明する図である。

【図18】隣接する細胞に対する抑制を説明する図である。

【図19】ショウジョウバエの眼の発達に関わる遺伝の相互関係を示す図である。

【図20】ショウジョウバエの眼の発達に関わる遺伝のテーブルを示す図である。

【図21】ショウジョウバエの複眼形成のシミュレーションにおける計算システムの構成例を示す図である。

【図22】クラシファイアシステムで用いられるルールを説明する図である。

【図23】図22の具体的な例を示す図である。

【図24】ルールの設定の処理を説明するフローチャートである。

【図25】本シミュレーションの実行の結果得られた、atona1とroughの発現を示す図である。

【図26】細胞R 8と細胞R 2におけるatona1の発現を説明する図である。

【図27】細胞R 8と細胞R 2におけるroughの発現を説明する図である。

【図28】細胞R 8におけるルールの強度の変化を説明する図である。

【図29】細胞R 2におけるルールの強度の変化を説明する図である。

【図30】atona1の同一細胞内のroughと隣接した細胞内のroughに対する作用を説明する図である。

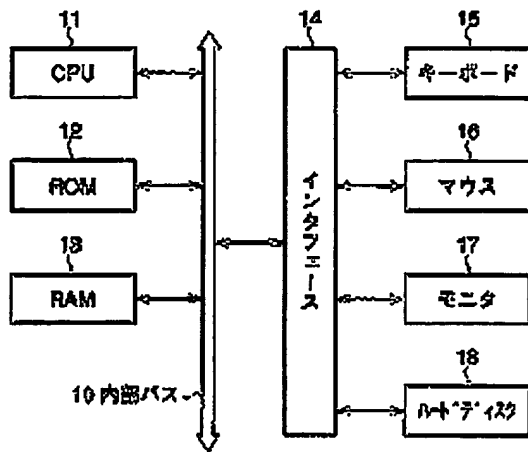
【図31】図26の他の例を示す図である。

【図32】図27の他の例を示す図である。

【符号の説明】

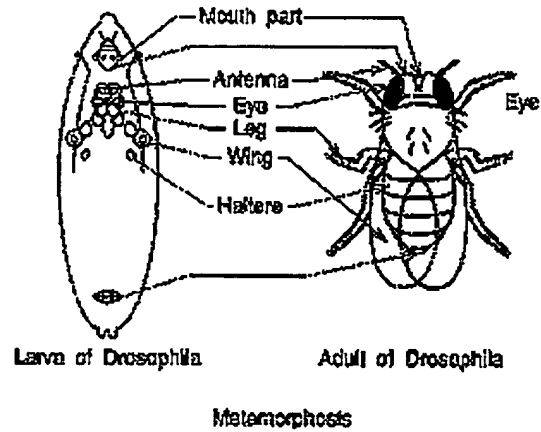
101 クラシファイアシステム層、 102 相互用層、 103 拡散層

【図1】

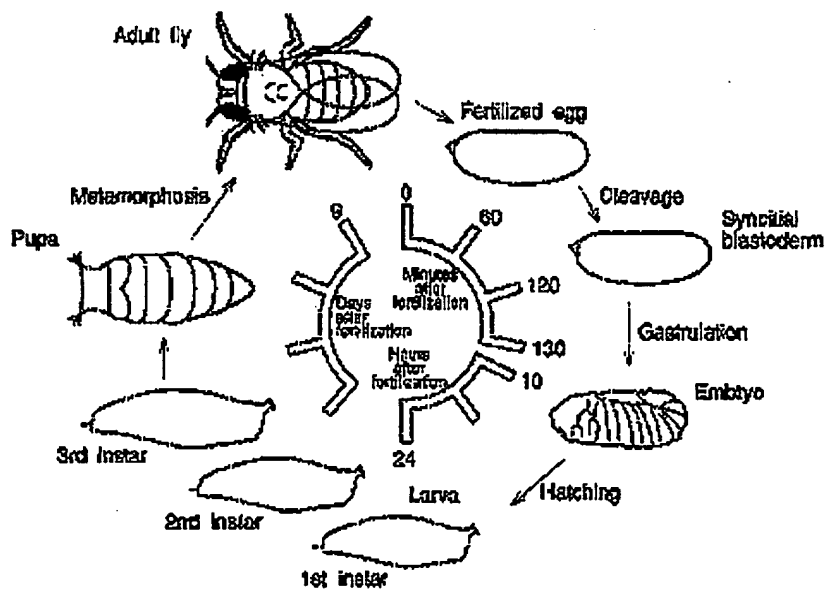


情報処理装置 1

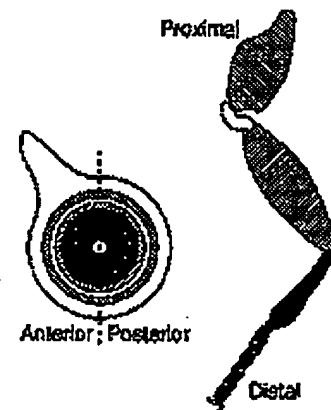
【図3】



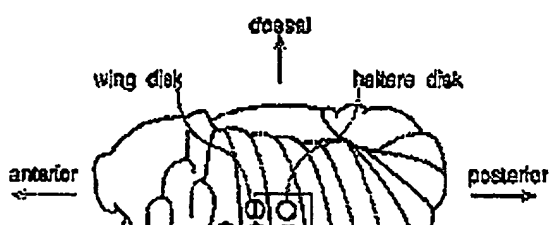
【図2】



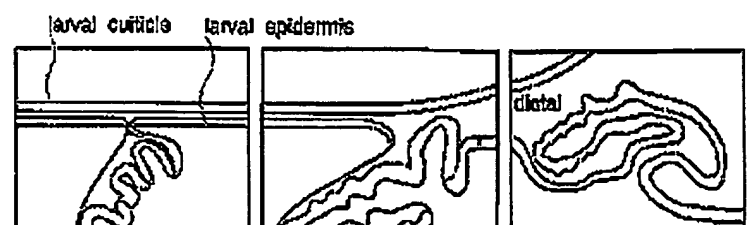
【図5】



【図4】



【図6】



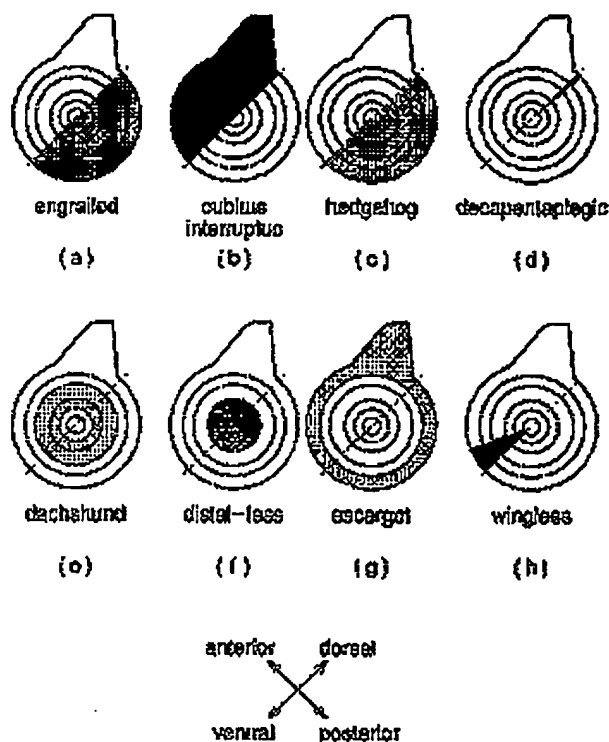
【図7】

Gene	Symbol	Cellular location
: Transcription factors		
en	en	nuclear
distal-less	dll	nuclear
escargot	esg	nuclear
: Ligands		
decapentaplegic	dpp	secreted
hedgehog	hh	secreted
wingless	wg	secreted extracellular and cytoplasmic
: Other		
dachshund	dac	nuclear

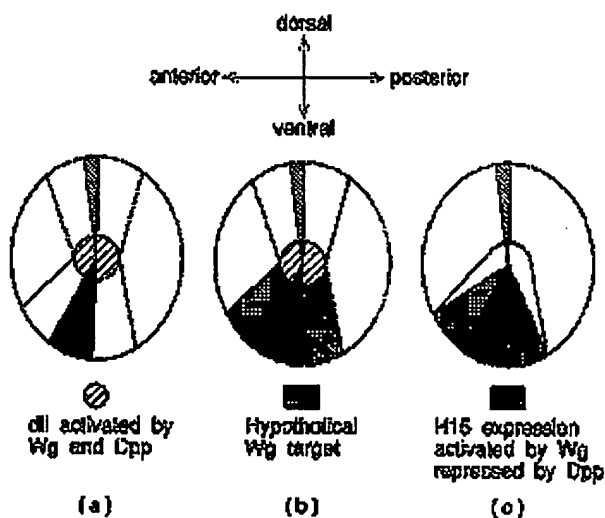
【図13】

	en	cl	hh	dpp	wg	dll	H15
en	-	+	-	-			
cl			-				
hh				+	+		
dpp					-	+	-
wg				-		+	+

【図8】



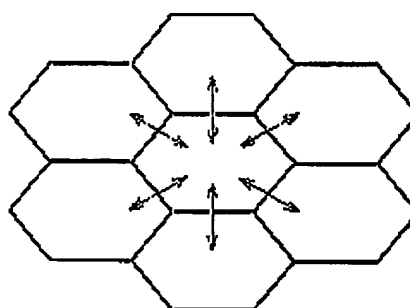
【図9】



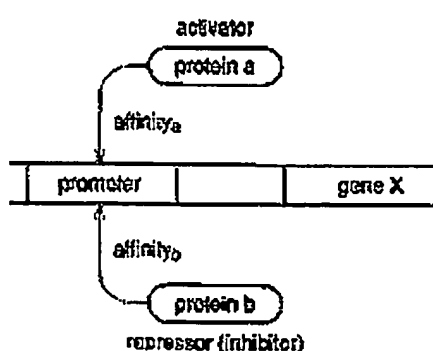
【図14】

Gene	Symbol	Color
engrailed	en	green
cubitus interruptus	ci	green

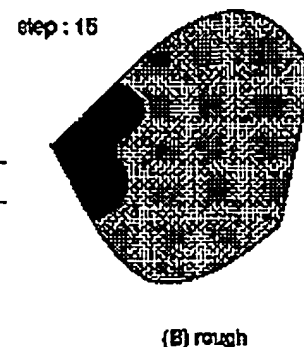
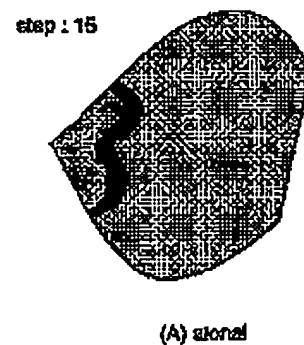
【図10】



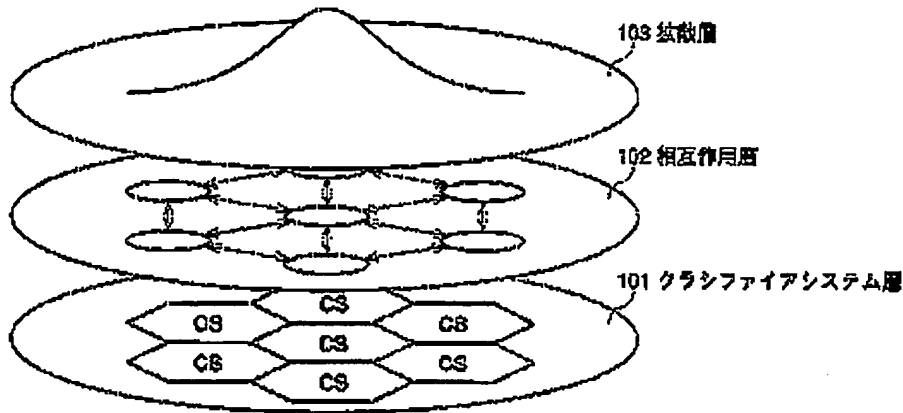
【図11】



【図25】



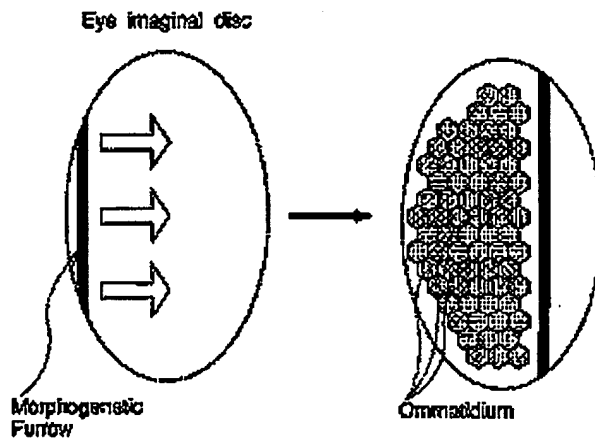
【図12】



【図22】

Message1	Factor1 ID	Threshold
Message2	Factor2 ID	Threshold
	↓	
Action	Factor3 ID	Mode

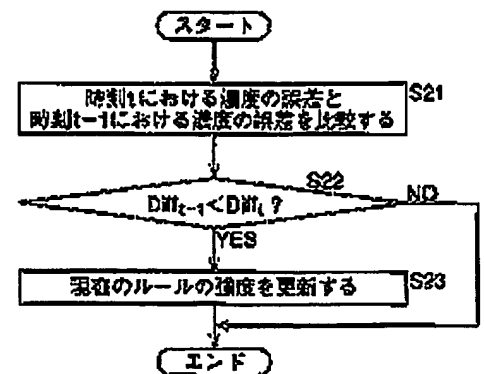
【図15】



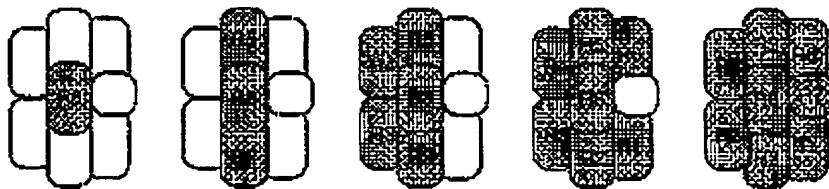
【図23】

Message1	FactorA	0.5
Message2	FactorB	0.5
Action	GeneC	Activate

【図24】



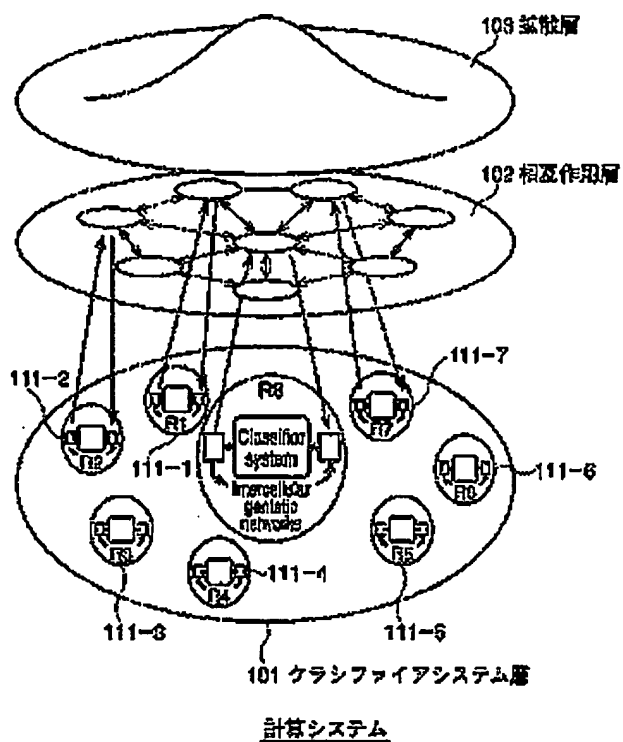
【図16】



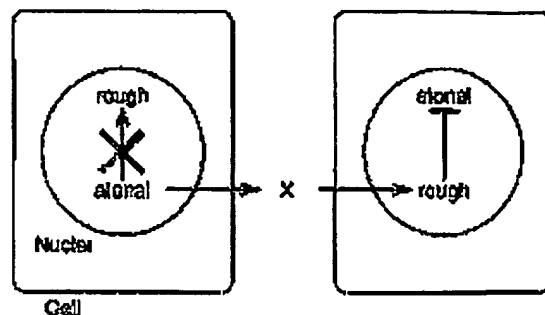
【図18】



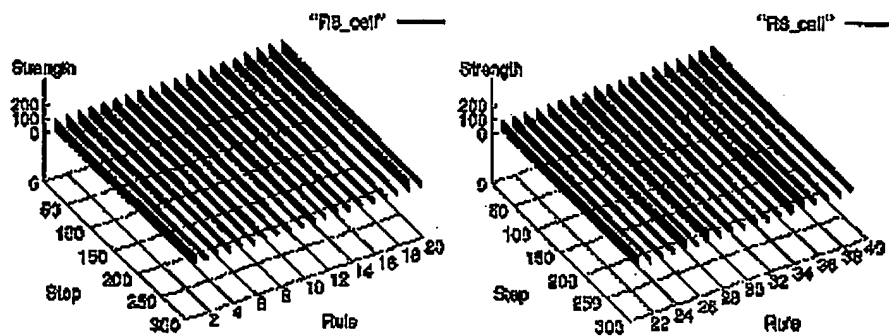
【図21】



【図30】

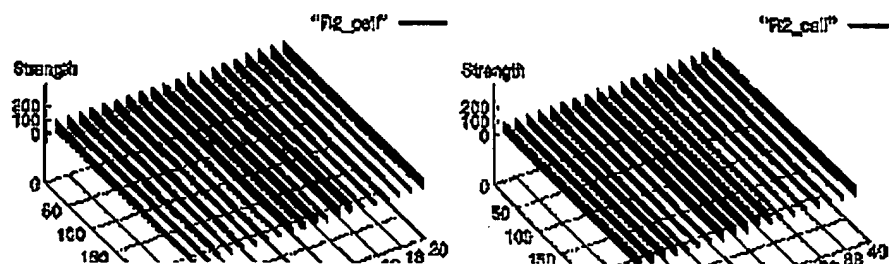


【図28】

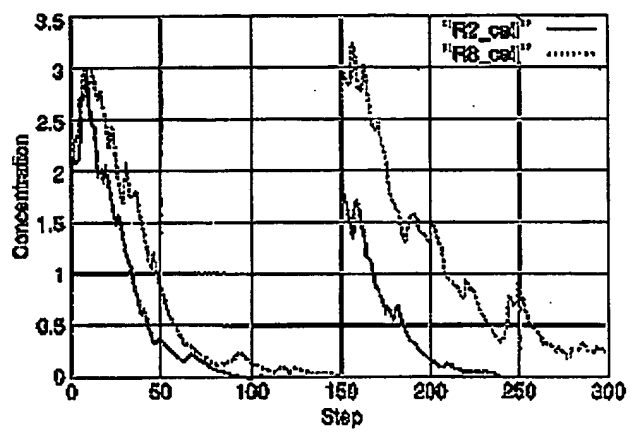


Dynamics of strength of rules 1-40 in the R8 cell

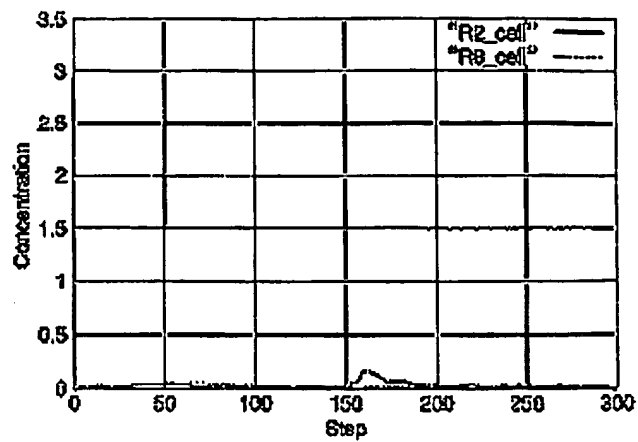
【図29】



【図31】



【図32】



**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☒ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.